

Rok v přehledu – Perioperační analgezie

Málek J.

Klinika anesteziologie a resuscitace 3. lékařské fakulty Univerzity Karlovy a Fakultní nemocnice Královské Vinohrady, Praha

Článek přináší vybraný přehled prací a témat, která byla v oblasti léčby především akutní bolesti publikována za poslední rok. Věnuje se novinkám v systémové analgezii, postupech léčby bolesti a vybraným mezinárodním doporučením.

Klíčová slova: perioperační analgezie, analgetika, chronická pooperační bolest, mezinárodní doporučení léčby bolesti.

Year 2022 in review – Perioperative pain therapy

The article highlights and discusses several current topics that were published in the field of mainly acute pain therapy last year. It summarizes the current publications concerning systemic analgesia, methods of pain therapy and international guidelines concerning pain therapy.

Key words: perioperative analgesia, analgesics, chronic postoperative pain, international guidelines for acute pain therapy

Úvod

Počet článků věnovaných léčbě bolesti za poslední zhruba rok je tradičně vysoký. Stejně jako před rokem, i letos bude výběr těch nejzajímavějších publikací ovlivněn zájmem autora a bude se týkat především systémové analgezie. Lokoregionálními metodám bude věnován jiný článek.

Nová doporučení k léčbě bolesti

V období 2021–2022 vyšla v češtině nová doporučení pro léčbu akutní pooperační bolesti. Nejprve v rozsáhlejší vydání jako již 4. aktualizované a doplněné vydání knihy, která vyšla poprvé již v r. 2009, následně pak v letošním roce na jejím základě vznikl stručnější Doporučený postup Léčba akutní pooperační bolesti, který schválily jak Česká společnost anesteziologie, resuscitace a intenzivní medicíny ČLS JEP a Společnost pro studium a léčbu bolesti ČLS JEP, tak i Česká chirurgická společnost ČLS JEP [1, 2]. Na 17 stranách jsou uvedena základní analgetika a principy terapie rozdělené podle předpokládané intenzity pooperační bolesti se zvláštním zřetelem na dětskou a geriatrickou populaci, analgezii po císařském řezu a během kojení a specifika analgetické terapie u osob dlouhodobě používajících opioidy a pacientů opioid-tolerantních. Jsou uvedena i doporučení pro organizaci léčby akutní pooperační bolesti. Jako každá rozsahem omezená doporučení pokrývající většinu problematiky pooperační analgezie musí být i tento doporučený postup relativně obecný. Pro podrobnější studium je určena již výše zmíněná kniha [1].

Za sledované období nebyla publikována žádná další doporučení národních odborných anesteziologických společností týkající se akutní pooperační bolesti s výjimkou velmi všeobecně sestaveného společného prohlášení US Health and Human Services Pain Management Best Practices Inter-Agency Task Force [3]. Na tomto prohlášení je významný hlavně počet profesních organizací, které se na něm podílely. Americká anesteziologická společnost (ASA) již totiž v r. 2019 vyzvala ke spolupráci dalších 13 odborných společností s cílem zlepšit situaci v terapii akutní pooperační bolesti. Všechny oslovené organizace s účastí souhlasily, takže šlo o skutečně reprezentativní výběr (tab. 1).

Tab. 1. Seznam odborných společností účastnících se summitu a finalizace doporučení Pain Management Best Practices [3]

1. American Hospital Association
2. American Medical Association
3. American College of Surgeons
4. American Academy of Orthopaedic Surgeons
5. American Academy of Otolaryngology-Head and Neck Surgery
6. American Association of Neurological Surgeons and the Congress of Neurological Surgeons
7. American College of Obstetricians and Gynecologists
8. American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons
9. American Society of Breast Surgeons
10. American Society of Plastic Surgeons
11. American Society of Regional Anesthesia and Pain Medicine
12. American Urological Association
13. Society of Thoracic Surgeons Stephen Yang
14. American Society of Anesthesiologists

KORESPONDENČNÍ ADRESA AUTORA:

doc. MUDr. Jiří Málek, CSc., malekj@fnkv.cz

Článek přijat redakcí: 12. 11. 2022

Cit. zkr: Anest intenziv Med. 2022;33(6):296-301

Po 2 letech práce vzniklo v r. 2021 sedm základních doporučení/zásad:

Zásada 1: Lékaři by měli provádět předoperační hodnocení pacientů včetně posouzení zdravotního a psychologického stavu, souběžné medikace, anamnézy chronické bolesti, poruch způsobených užíváním návykových látek a předchozí pooperační léčby a reakcí na ni, aby bylo možné vytvořit plán perioperační léčby bolesti. V komentáři jako nejspornější bod bylo získání konsensu na anamnézu abúzu návykových látek. V kontextu situace „opioidní epidemie“ v USA však byl nakonec i tento bod přijat s ohledem na to, že významně ovlivňuje analgetickou terapii.

Zásada 2: Lékaři by měli používat validované metody hodnocení bolesti, sledování reakcí na pooperační léčbu a podle toho upravovat léčebné plány. V komentáři k tomuto bodu bylo doporučeno používat numerickou škálu intenzity bolesti (numeric rating scale – NRS) 0–10 jako pro pacienty nejsnáze pochopitelnou.

Zásada 3: Lékaři by měli nabízet pro pooperační léčbu bolesti u dospělých multimodální analgezi, nebo použití různých analgetických léků a technik v kombinaci s nefarmakologickými intervencemi. Tento bod byl přijat bez komentáře pravděpodobně díky běžně používanému používání fast-track a ERAS postupů v chirurgických oborech.

Zásada 4: Lékaři by měli pacientovi a jeho rodině (a/nebo odpovědnému pečovateli) poskytovat individuálně přizpůsobenou edukaci, včetně informací o léčbě. Doporučují se on-line vzdělávací materiály přizpůsobené cílové skupině jazykově i obsahově. Tento bod byl předmětem rozsáhlé diskuse s ohledem na rozšiřování ambulantních výkonů a omezenému kontaktu s pacienty a jejich zákonnými zástupci.

Zásada 5: Lékaři by měli poskytovat poučení všem dospělým pacientům a/nebo zákonným zástupcům informace týkající se plánu léčby bolesti včetně správného skladování a likvidace opioidů a snižování jejich dávky po propuštění z nemocnice. Podle zde citovaného výzkumu 75 % pacientů neskládá silné opioidy na bezpečném místě a 30 % nemá žádný plán likvidace nepoužitých preparátů [4].

Zásada 6: Lékaři by měli upravovat léčbu bolesti na základě její účinnosti a výskytu nežádoucích účinků. V komentáři je zdůrazněn princip použití nefarmakologických metod a neopioidních analgetik, u opioidů preemptivního/preventivního podání a nutnosti měření intenzity bolesti – viz Zásada 2.

Zásada 7: Lékaři by měli mít ve svých zařízeních možnost odborné konzultace u pacientů, kteří mají nedostatečně kontrolovanou bolest nebo u nichž lze toto riziko předpokládat (např. dlouhodobá léčba opioidy, užívání návykových látek v anamnéze). Tento bod byl účastníky summitu pokládán za nejobtížněji realizovatelný. Předpokládá vytvoření sítě specialistů na léčbu akutní bolesti a jejich snadnou dostupnost.

Zajímavý článek týkající se tvorby doporučení léčby akutní pooperační bolesti pochází od skupiny PROSPECT [5]. Zabývá se tím, jakou v jejich odborných doporučeních může hrát roli využití falzifikovaných výsledků z „rizikových zemí“ (Čína, Egypt, Indie) a „rizikových časopisů“ (predátorské časopisy). U sledovaných typů operací nenašli autoři důvod ke změně u analgezie po operaci prsu a po tonsilektomii, změny byly navrženy u náhrady kyčelního kloubu, operace rotátorové manžety a po císařském řezu.

V r. 2021 vyšla doporučení britského National Institute for Health and Care Excellence k léčbě primární a sekundární chronické bolesti osob starších 16 let [6]. Zejména však část věnována primární chronické bolesti byla kritizována jak British Pain Society, tak i dalšími organizacemi [7–9]. Bližší informace budou uvedeny v jiném článku o chronické bolesti.

Léky

Maier et al. vydali analýzu, jak se změnil počet schválených analgetik s návykovým a nenávykovým potenciálem k léčbě nociceptivní a neuropatické bolesti za poslední dvě desetiletí v období 2000–2020 [10]. Přesto, že po roce 2010 došlo k výraznému poklesu studií u látek s potenciálem abúzu, tyto programy stále převyšují počet programů na vývoj látek bez potenciálu zneužívání. Navíc pravděpodobnost úspěchu byla u první skupiny 27,8 % versus 4,7 % pro látky bez rizika zneužití. Vývoj látky pro léčbu nociceptivního typu bolesti byl zastoupen v 13,3 % oproti 7,1 % pro látky určené pro léčbu neuropatické bolesti. Fáze 3 vývoje léku trvala v průměru 30 měsíců.

Ve sledovaném období tohoto článku pokračovala snaha najít náhradu za opioidy. FDA vydala zatím jen návrh svého budoucího doporučení k další diskuzi, kde vyzývá firmy ke zvýšení intenzity při testování účinnosti neopioidních analgetik při léčbě akutní bolesti [11]. Návrh doporučuje zaměřit se spíše na stávající kombinace známých léků, protože mohou přinést rychlejší výsledky, než látky zcela nové. Nový postup schvalování vyžaduje pouze 2 klinické testy (operace vbočeného palce a tříselné kýly) a při sledování účinnosti látky měření intenzity bolesti, spíše než úlevy od bolesti (pacient si nemusí předchozí intenzitu dostatečně pamatovat). V říjnu 2021 FDA schválila orální tablety kombinující celecoxib a tramadol na základě již výše navrhovaného principu [12]. Zajímavé je, že FDA naopak neschválila pro nedostatek přínosu intravenózní tramadol, který je u nás běžně k dispozici [13]. Za hlavní důvod uvedla opožděný a nepředvídatelný nástup účinku při monoterapii. Jinak jak návrh předkládající firmy, tak i zdůvodnění návrhu poskytují pro zájemce detailní přehled informací o intravenózním tramadolu [13, 14]. V souvislosti s vysokým výskytem předávkování opioidy v USA vydala FDA v září 2022 ještě další dokument usnadňující distribuci naloxonu. Firmy, které ho budou dodávat v rámci prevence osobám užívajícím opioidy, nebudou považovány za distributory léků a nebudou tak muset splňovat jinak přísná kritéria [15]. Ve Spojených státech přesáhl v r. 2021 počet úmrtí z předávkování rekordní počet 100 000, z toho připadlo více než 71 000 na opioidy (nejčastěji fentanyl) [16].

K problematice opioidů se vztahuje ještě mezinárodní doporučení (Velká Británie, Indie, USA, Nizozemsko, Austrálie) týkající se nejlepší klinické praxe u pacientů perioperačně léčených pro akutní bolest opioidy [4]. Kromě varování pacientů před nežádoucími účinky opioidů a upozornění na bezpečné skladování a likvidaci nepoužitých tablet sem patří i doporučení preferovat základní terapii paracetamolem případně s nesteroidními analgetiky a rada pacientům po propuštění používat opioidy pouze když jim bolest omezuje pohyb. V uvedeném doporučení jsou uvedeny i hlavní příčiny potenciálně fatální dechové deprese: neznalost zdravotnického personálu, nepřizpůsobení dávkování silných opioidů věku pacientů, současné užívání sedativ a hypnotik, používání opioidů s dlouhým účinkem a nepodání

informací pacientům o varovných známkách předávkování (únava, ospalost, dechová deprese).

I tento rok vyšlo několik článků varujících před liberálním používáním gabapentinoidů. Gabapentin se spolupodílí v USA na 10 % úmrtí z předávkování opioidy [17]. V krátkém přehledu je zdůrazněna jeho snadná dostupnost v USA, předepisování v neindikovaných případech (migrény, úzkost) a potenciál ke zneužití, protože u části osob vyvolává pocit euforie [17]. Nezisková organizace Public Citizen předala petici FDA a DEA, aby byl gabapentin zařazen mezi kontrolované léky 5. (nejnižší) kategorie, kde je již zařazen pregabalin a léky proti kašli obsahující v balení méně než 200 mg kodeinu [18]. Varování o rizicích poruch dýchání u osob s respiračními chorobami, osob užívajících léky tlumící CNS a u seniorů vydala FDA ke gabapentinoidům již v r. 2019 [19]. Slomski (2022) varuje před vyšším rizikem pooperačního deliria a pneumonií u starších osob užívajících gabapentin v perioperačním období [20]. K témuž závěru dospěl i Park et al. v retrospektivní studii srovnávající téměř 240 000 pacientů starších 65 let [21]. V doprovodném editoriale autoři vyzývají k vyřazení gabapentinoidů z léků doporučených k multimodální analgezii, a to zejména u starších osob [22].

Další látkou, která zůstává předmětem studií týkajících se pooperační analgezie, je dexamethason. Nielsen et al. sledovali rozdíl mezi bolestí v klidu, resp. po 5metrové chůzi u pacientů po náhradě kolenního kloubu v subarachnoidální anestezii 0,5% hyperbarickým bupivakainem. Zařadili pouze osoby s vyšším rizikem pooperační bolesti (Pain Catastrophizing Scale > 20 a/nebo denní spotřeba orálního morfinu či jeho ekvivalentů ≥ 30 mg) [23]. Předoperační dávka dexamethasonu 1 mg/kg i. v. poskytovala ve srovnání s dávkou 0,3 mg/kg lepší analgezii během prvních 24 hodin, v obou případech bez vedlejších účinků, jako infekce v ráně, delirium apod. Ve skupině s vyšším dávkováním byly i nižší hodnoty CRP. Ve spotřebě orálního morfinu po operaci, ani ve skóre celkové spokojenosti rozdíly nebyly. Generalizaci závěrů jinak výborně designované studie poněkud snižuje počet pouze 88 analyzovaných pacientů z celkem 1 037 oslovených. Velmi podobný protokol měla i studie v Krakově, kde bylo srovnání předoperačního podání 300 mg gabapentinu p. o. + 125 mg dexamethasonu i. v. oproti placebo [24]. Sledovaná skupina měla nižší spotřebu opioidů pooperačně a lepší kontrolu bolesti. Gasjberg et al. [25] sledovali spotřebu morfinu a intenzitu bolesti při pohybu po operaci kolenního kloubu po aplikaci 24 mg, nebo 48 mg dexamethasonu, či placebo. Mezi oběma dávkami dexamethasonu nebyl ve sledovaných parametrech rozdíl, ten byl však vysoce významný ve srovnání s placebem. Metaanalýza týkající se podávání kortikosteroidů u náhrad kyčelního a/nebo kolenního kloubu zjistila jejich pozitivní analgetický efekt, který ale byl obecně nižší, než očekávaný [26]. Většina studií byla nižší kvality a srovnání vzhledem k jejich nejednotnosti bylo obtížné. V roce 2022 vyšla i metaanalýza 52 studií o analgetické účinnosti dexamethasonu po abdominálních operacích v celkové anestezii [27]. Přes statisticky prokázaný efekt na nižší pooperační bolest a spotřebu opioidů je klinický význam pravděpodobně malý. Problém publikovaných studií je v heterogenitě dávek (2–16 mg) a jejich různému vlivu na zmenšení bolesti (časné, pozdní) a v nízkém rozdílu absolutních hodnot měřených parametrů.

Kanabis byl též předmětem výzkumu ve sledovaném období. Přehledný článek z r. 2022 shrnuje problematiku vlivu kanabinoidů na celý perioperační průběh včetně pooperační bolesti [28]. Kanabinoidy zhoršují intenzitu pooperační bolesti, a to i 3 a 6 měsíců po operaci, a negativně ovlivňují celou řadu dalších tělesných funkcí včetně hojení. V *European Heart Journal* byla nedávno zveřejněna studie, že kanabis spolu s kokainem, opioidy a amfetaminem zvyšuje riziko fibrilace síní [29].

Analgetické postupy a metody

Největší pozornost byla věnována perioperační analgezii při operacích kyčelního a kolenního kloubu. Arriaga v editoriale upozornil na nedostatečně léčenou pooperační bolest u starších pacientů po operaci fraktury stehenní kosti [30]. Neumann et al. v r. 2021 publikovali výsledky studie REGAIN, kdy na skupině 2 600 o průměrném věku 78 let pacientů zjišťovali, zda je v pooperačních komplikacích a mobilitě po 30 dnech rozdíl, pokud byla podána celková nebo subarachnoidální anestezie [31]. Mezi oběma skupinami nebyl shledán žádný rozdíl ve sledovaných parametrech včetně pooperačního deliria. V r. 2022 vyšla analýza dalších dat téže studie [31] týkající se tentokrát výskytu pooperační bolesti [32]. Ačkoliv mezi oběma skupinami nebyl rozdíl ve spokojenosti s typem operace, skupina se subarachnoidální anestézií měla významně vyšší výskyt bolesti prvních 24 hodin po operaci. V souvislosti s výskytem pooperačního deliria u pacientů starších 65 po osteosyntéze zlomenin femuru Li et al. v randomizované studii u 941 pacientů nenašli rozdíl mezi skupinou s neuroaxiální versus s celkovou anestézií (6,2 % vs. 5,1 %) [33]. Na velké skupině 354 000 pacientů sledovali Kendall et al. rozdíl mezi výskytem komplikací u ambulantně prováděných náhrad kolenního kloubu rovněž v celkové nebo subarachnoidální anestezii [34]. Nebyl žádný rozdíl ve výskytu závažných komplikací, readmisí, ani ortopedických komplikací, pouze ve skupině, která měla celkovou anestezii, byly častější menší komplikace (nespecifikováno) a potřeba transfuze. Léčbě bolesti ještě před operací (6 hod. až 3 dny) zlomenin femuru pomocí ultrazvukem navigovaných periferních nervových blokad je věnována metaanalýza Exsteena et al. [35]. Přes popisovaný přínos (nižší spotřeba morfinu, nižší výskyt deliria) článek končí téměř již standardním steskem uváděným ve většině metaanalýz, a to na nízkou kvalitu studií a až velmi nízkou kvalitu evidence.

O použití kortikosteroidů před operací kolenního kloubu bylo již referováno výše [23–27]. Skupina PROSPECT publikovala doporučení k pooperační analgezii po náhradě kolenního kloubu [36]. Preferují se periferní blokady spolu s použitím paracetamolu a nesteroidních antiflogistik, opioidy jen při silné bolesti. Již v loňském článku *Rok v...* byla zmíněna doporučení skupiny PROSPECT k léčbě pooperační bolesti po náhradě kyčelního kloubu a v prosinci 2021 vyšla doporučení k analgezii po rozsáhlých operacích páteře [37, 38]. Jako zajímavost lze uvést, že vyšla práce o analgetické účinnosti vocacapsaicinu (CA-008, Conentric Analgesics) u náhrady kolenního kloubu [39]. Vocacapsaicin je prodrug kapsaicinu, který se transdermálně již delší dobu používá v léčbě některých druhů bolesti. Vocacapsaicin je v injekční formě a po aplikaci do rány se rychle transformuje na kapsaicin, který desenzitizuje TRP1 receptory a vyvolá analgezii neo-

ploidním mechanismem účinku. Jde o fázi 2 klinického testování látky, výsledky jsou zatím slibné.

Účinkem vyšších dávek opioidů na zotavování po břišních operacích v protokolu ERAS se zabývala post-hoc analýza studií FACTOR a EXPLANE, které původně sledovaly účinky různých analgetických režimů a analgetických blokad [40]. Pacienti měli monitorování tělesnou aktivitu 48 hodin po operaci. Výsledky prokázaly, že i při používání principů ERAS byla celková aktivita pacientů v průměru pouze necelé 2 hodiny za den, přičemž statisticky více se mobilizovali pacienti s nižší intenzitou bolesti, než ti s intenzitou vyšší (NRS > 6), a to bez ohledu na to, jakou měli celkovou dávku morfinu. Alternativou k systémovému podání opioidů je intratekální morfin, který se dá použít i u velkých abdominálních laparoskopických výkonů. Pirie et al. publikovali výsledky u pacientů po laparoskopických kolorektálních a urologických operacích, kteří měli intratekálně morfin v dávkování dle anesteziologa nebo placebo injekci [41]. Skupina s intratekálním morfinem měla první pooperační den poloviční spotřebu PCA fentanylu, v dalších dnech statistické rozdíly nebyly. Dánská studie využívající registr anestezií u kolorektálních operací sledovala počet chirurgických i interních komplikací u pacientů, kteří měli hrudní epidurální analgezii a kteří nikoliv [42]. Po propensity score matching analyzovali z téměř 20 000 pacientů 5 691 z každé skupiny. Mezi oběma skupinami nebyly ve sledovaných parametrech rozdíly. Autoři končí konstatováním, že epidurální analgezie nepřináší kromě menší intenzity pooperační bolesti (sami nesledovali, pouze odkaz na další citace) významný benefit, a doporučují přecházet na jiné analgetické metody v rámci konceptu ERAS.

Komplexní problematice terapie akutní bolesti na jednotkách intenzivní péče (JIP) se věnuje číslo 3 z r. 2022 časopisu ICU Management [43]. Jednotlivé články jsou věnovány možnostem měření intenzity bolesti na JIP, sedaci a analgezii ventilovaných pacientů, nežádoucími účinky analgosedace na kardiovaskulární respirační a další systémy, specifickým léčby obězních pacientů a finálně i přehledu doporučených léků s jejich dávkováním.

Celkový jednoduchý přehled problematiky perioperační analgezie u geriatrické populace představuje review Shellita et al. [44]. Jako další z přehledných článků, které si zaslouží přečtení, bych uvedl doporučení neopioidní analgetické terapie u geriatrických pacientů od autorů Wilson et al. [45]. Na pouhých 17 stránkách, leč s celkem 157 citacemi, je podán základní přehled celé problematiky. Jsou uvedeny nejčastěji používané léky s dávkováním se zřetelem na omezení u starších pacientů a další potenciálně nežádoucí účinky. Problémy s terapií opioidy u seniorské populace se zabývá rovněž Diaz et al. [46].

Konečně jako poslední přehledný článek věnovaný analgetickým postupům ve speciálních situacích uvádím review týkající se perioperační analgezie u ambulantních výkonů [47].

Chronická pooperační bolest

Přes intenzivní výzkum se výskyt chronické pooperační bolesti (CHPB) příliš nemění. Přehledný článek z r. 2022 nepotvrdil preventivní účinek lokoregionálních metod perioperační analgezie [48]. Ty sice zlepšují pooperační analgezii, ale nesnižují výskyt chronické pooperační bolesti ani po náhradě kolenního kloubu, ani po thorakotomiích. Paravertebrální

blokáda by mohla snížit intenzitu CHPB u osob s katastrofizací. Stejně tak přehled Lukase et al. nedává odpověď na možnost prevence CHPB [49]. Předkládá řadu rizikových faktorů, které však nejsou ve většině případů přímo spojeny s vlastní operací. Polanco-García v sekundární analýze projektu PAIN_OUT zjišťovali riziko nedostatečné analgezie u téměř 2 700 pacientů [50]. Hlavním rizikovým faktorem byl mladší věk, předchozí užívání opioidů, vyšší dávka opioidních analgetik na pooperační/poanestetické jednotce, operace fraktur dlouhých kostí dolních končetin a v neposlední řadě i konkrétní nemocnice, odkud byla data získána.

Latijnhouwers et al. publikovali studii o spojitosti akutní pooperační a chronické pooperační bolesti u 389 pacientů po náhradě kolenního a kyčelního kloubu [51]. Většina pacientů měla kombinaci celkové a místní anestezie a průměrné skóre bolesti (NRS 0–10) po operaci bylo 5 po náhradě kolenního a 4 kyčelního kloubu, medián byl 6, resp. 5. Počet osob s chronickou pooperační bolestí uveden není, pouze výpočet závislosti. Tato práce je zajímavá tím, že je jedna z mála, která neprokázala zvýšené riziko chronické pooperační bolesti u pacientů s vysokou intenzitou akutní pooperační bolesti (NRS ≥ 5). Autoři tento rozdíl vysvětlují přítomností dlouhé epizody předoperační bolesti u většiny pacientů, jinou možností je vyšší průměrný věk operantů (66 let), o kterém je již dlouho známo, že snižuje riziko vzniku chronické pooperační bolesti [52, 53]. Willingham et al. sledovali vliv negativního očekávání o přetrvávající bolesti 1–3 měsíce po operaci v kohortě 3 628 pacientů [53]. Tímto typem bolesti trpělo 36 % sledovaných pacientů. Mezi rizikové faktory patřilo očekávání silné bolesti před operací, předchozí vzpomínky na operaci se silnou akutní pooperační bolestí a podstoupení operace zaměřené na zmírnění bolesti (blíže nespecifikováno). Nepotvrdil se vztah k předoperační bolesti.

Další zajímavosti z literatury

Opioidy-indukovaná hyperalgezie

Opioidy-indukovaná hyperalgezie je paradoxní účinek opioidů. Ačkoliv v klinické praxi je často přehlížen, může se manifestovat jak při léčbě chronické, tak i akutní pooperační bolesti. Přehledný článek z r. 2022 popisuje jak mechanismus vzniku, tak i výskyt a možnosti terapie [54]. Ačkoliv zhruba před 10 lety byl u člověka popsán jen u dobrovolníků dostávajících infuze opioidů, promítá se v současnosti do běžné praxe. U pooperační analgezie jsou vysokou intenzitou bolesti špatně reagující na opioidy ohroženy především osoby s předchozím užíváním opioidů, ať již terapeuticky nebo rekreačně. Článek se podrobně zabývá mechanismy jejího vzniku a možnostmi dalšího výzkumu.

Nové opioidní receptory významné pro léčbu bolesti

Tradičně jsou uváděny 3 opioidní receptory: μ (mí, MOP), δ (delta, DOP), κ (kappa, KOP). V roce 1994 k nim byl zařazen naloxon-insensitivní nociceptin/orphanin FQ receptor (NOP), který, ač není využitelný pro opioidní analgezii, má typické strukturální vlastnosti opioidních receptorů a účastní se celé řady procesů od příjmu potravy a systému odměny až po pohybovou aktivitu. V roce 2017 byly nalezeny další receptory, které váží endogenní opioidy, ale nejsou antagonistovatelné

naloxonem [55]. Z nich se v souvislosti s novým typem analgetik nejčastěji uvažuje o receptoru ACKR3 [56]. Tento receptor je zodpovědný mimo jiné za vychytávání endogenních opioidních látek, a tím zkracování doby jejich účinku. Přírodním ligandem je conolidin, alkaloid rostliny *Tabernaemontana divaricata* z čeledi toješťovitých (obr. 1) [57], který se v čínské medicíně používá k léčbě bolestivých stavů. Byly vytvořeny i syntetické ligandy s vyšší účinností, které by mohly znamenat pozitivní modulaci účinku přírodních i syntetických opioidních látek. Výsledkem může být zlepšení analgezie bez rizika vzniku závislosti. Problémem může být to, že endogenní opioidy se nepodílí pouze na modulaci bolesti, ale na řadě dalších procesů, které by mohly znamenat zatím nepředvídatelné vedlejší účinky.

Potlačení zánětu může vést ke zvýšenému riziku přechodu akutní bolesti do chronicity

Mechanismus přechodu akutní bolesti do chronické ještě není jednoznačně vysvětlen. Parisien et al. popisují potenciální negativní účinky potlačení zánětlivé odpovědi na celkem 3 modelech. V prvním vyšetřovali po 3 měsíce vzorky periferních imunitních buněk u celkem 98 pacientů s akutní bolestí zad [58]. Transkriptomická analýza imunitních buněk od subjektů s bolestí zad ukázala, že zánětlivé geny závislé na aktivaci neutrofilů byly u subjektů bez přechodu do chronické bolesti up-regulovány, zatímco u pacientů s přetrvávající bolestí nebyly pozorovány žádné změny. U první skupiny byly zjištěny tisíce dynamických transkripčních změn, ale žádné u těch, u nichž bolest přetrvávala. Přechodné zvýšení regulace zánětlivých reakcí řízené neutrofily tak bylo protektivní proti přechodu do chronické bolesti. Dále v experimentech na myších časná léčba steroidy nebo nesteroidními analgetiky (NSA) sice poskytla krátkodobou analgezii, ale jinak prodlužovala dlouhodobou bolest. Tento jev u jiných analgetik nebyl pozorován. Deplece neutrofilů u myší zpzdila odeznění bolesti, zatímco periferní injekce samotných neutrofilů nebo proteinů S100A8/A9, které jsou neutrofily uvolňovány, zabránila NSA-indukovanému vzniku dlouhotrvající bolesti. Konečně analýza trajektorií bolesti u lidí s akutní bolestí zad v UK Biobank,

Obr 1. *Tabernaemontana divaricata*. Zdroj: Wikimedia Commons (CC BY 4.0)



(rozsáhlá biomedicínská databáze obsahující podrobné genetické a zdravotní informace od půl milionu účastníků z Velké Británie) zjistila zvýšené riziko přetrvávání bolesti u osob užívajících NSA. Navzdory analgetické účinnosti v časných časových bodech tak může být léčba akutního zánětu kontraproduktivní pro dlouhodobé výsledky u osob trpících bolestí zad (low back pain – LBP). Interpretace tohoto fenoménu do klinické praxe vyžaduje další výzkum.

Tradičně na závěr následuje upozornění na nutnost pečlivého výběru zdroje informací. V časopise *European Heart Journal* bylo uvedeno, že v r. 2020 bylo staženo více než 2 300 článků oproti 38 v r. 2000 [59]. Vzhledem k jejich narůstajícímu počtu je to pouze asi 0,04 %. Skutečnost bude dle autorů článku horší, odhaduje se, že nejméně 2 % publikovaných původních prací či metaanalýz bylo částečně falzifikováno či šlo o plagiátorství. I když je situace falšovat výsledky nyní složitější, viz např. stránky PubPeer.com, nejlepší způsob je pečlivé přečtení článku a zhodnocení jeho kvalit. Tímto procesem prošly všechny práce zde citované :-).

PROHLÁŠENÍ AUTORŮ: Prohlášení o původnosti: Práce je původní a nebyla publikována, ani není zaslána k recenznímu řízení do jiného média. **Sřet zájmů:** Prohlašuji, že v souvislosti s tématem práce nemám sřet zájmů. **Podíl autorů:** N/A. **Financování:** Podpořeno projektem Karlovy Univerzity Progres Q37. **Poděkování:** N/A. **Registrace v databázích:** N/A. **Projednání etickou komisí:** N/A.

LITERATURA

1. Málek J, Ševčík P a kol. Léčba pooperační bolesti. 4. přepracované a doplněné vydání. Praha: Maxdorf; 2021, ISBN 978-80-7345-696-2.
2. Doporučený postup Léčba akutní pooperační bolesti. [Internet]. [cited 2022-11-11]. Available from: https://www.csarim.cz/getmedia/8802cabe-b620-4839-9365-518af89e4f4f/DP_CSA-RIM_pooperacni-bolest-18-4-final-chir.pdf.aspx
3. Mariano ER, Dickerson DM, Szokol JW, Harned M, Mueller JT, Philip BK, et al. A multisociety organizational consensus process to define guiding principles for acute perioperative pain management. *Reg Anesth Pain Med*. 2022 Feb;47(2):118-127. doi: 10.1136/rapm-2021-103083.
4. Levy N, Quinlan J, El-Boghdady K, Fawcett WJ, Agarwal V, Bastable RB, et al. An international multidisciplinary consensus statement on the prevention of opioid-related harm in adult surgical patients. *Anaesthesia*. 2021;76:520-36.
5. Albrecht E, Kehlet H, Raeder J, Joshi GP. Impact of country of origin on procedure-specific postoperative pain management (PROSPECT) recommendations. *Anaesthesia*. 2022 Sep;77(9):1057-1059. doi: 10.1111/anae.15796.
6. National Institute for Health and Care Excellence. Chronic pain (primary and secondary) in over 16 s: Assessment of all chronic pain and management of chronic primary pain. [NICE guideline No. 192]. 2021. [Internet]. [cited 2022-11-11]. Available from: <https://www.nice.org.uk/guidance/ng193/>
7. The British Pain Society. Joint statement of clarification on the latest nice chronic pain gui-

- dance; regarding patients already on medication. 2021. [Internet]. [cited 2022-11-11]. Available from: https://www.britishtainsociety.org/static/uploads/resources/files/NICE_Chronic_Pain_Statment_Finalv1.1_22April2021.pdf.
8. Faculty of Pain Medicine. FPM concerns regarding new NICE Chronic Pain Guidelines. 2021. [Internet]. [cited 2022-11-11]. Available from: <https://fpm.ac.uk/fpmconcerns-regarding-new-nice-chronic-pain-guidelines>.
9. Korwisi B, Barke A, Kharko A, Bruhin C, Locher C, Koechlin H. Not really nice: a commentary on the recent version of NICE guidelines [NG193: chronic pain (primary and secondary) in over 16 s: assessment of all chronic pain and management of chronic primary pain] by the Pain Net. *Pain Rep*. 2021 Oct 22;6(4):e961. doi: 10.1097/PR9.0000000000000961.
10. Maher DP, Wong CH, Siah KW, Lo AW. Estimates of probabilities of successful development of pain medications: An analysis of pharmaceutical clinical development programs from 2000 to 2020. *Anesthesiology*. 2022 Aug 1;137(2):243-251. doi: 10.1097/ALN.0000000000004265.
11. U.S. Department of Health and Human Services Food and Drug Administration Center for Drug Evaluation and Research (CDER <https://www.fda.gov>). Development of non-opioid analgesics for acute pain guidance for industry. 2022 [Internet]. [cited 2022-11-11]. Available from: <https://www.fda.gov/media/156063/download>.
12. Stewart J. Seglantis FDA approval history 2021. [Internet]. [cited 2022-11-11]. Available from: <https://www.drugs.com/history/segantis.html#>.

13. FDA. Tramadol IV: A multidisciplinary review. 2022. [Internet]. [cited 2022-11-11]. Available from: <https://www.fda.gov/media/156225/download>.
14. Intravenous (IV) tramadol for use in medically supervised health care setting. Avenue Therapeutics Inc. 2022.
15. FDA. Exemption and exclusion from certain requirements of the Drug supply chain security act for the distribution of FDA-approved naloxone products during the opioid public health emergency. 2022. [Internet]. [cited 2022-11-11]. Available from: <https://www.regulations.gov/docket/FDA-2022-D-1847>.
16. National Center for Health Statistics. U.S. overdose deaths in 2021 increased half as much as in 2020 – but are still up 15%. [Internet]. [cited 2022-11-11]. Available from: https://www.cdc.gov/nchs/pressroom/nchs_press_releases/2022/202205.htm.
17. Kuehn BM. Growing role of gabapentin in opioid-related overdoses highlights misuse potential and off-label prescribing practices. JAMA. 2022 Oct 4;328(13):1283-1285. doi: 10.1001/jama.2022.13659.
18. Young KD. FDA, DEA pushed to make gabapentin a controlled substance to stop 'widespread misuse'. Medscape 2022. [Internet]. [cited 2022-11-11]. Available from: <https://www.medscape.com/viewarticle/969829>.
19. FDA. FDA warns about serious breathing problems with seizure and nerve pain medicines gabapentin (Neurontin, Gralise, Horizant) and pregabalin (Lyrica, Lyrica CR) 2019. [Internet]. [cited 2022-11-11]. Available from: <https://www.fda.gov/drugs/drug-safety-and-availability/fda-warns-about-serious-breathing-problems-seizure-and-nerve-pain-medicines-gabapentin-neurontin>.
20. Slomski A. Perioperative gabapentin linked to harms for older adults. JAMA. 2022 Nov 1;328(17):1677-1678. doi: 10.1001/jama.2022.18442.
21. Park CM, Inouye SK, Marcantonio ER, Metzger E, Bateman BT, Lie JJ, et al. Perioperative gabapentin use and in-hospital adverse clinical events among older adults after major surgery. JAMA Intern Med. 2022 Nov 1;182(11):1117-1127. doi: 10.1001/jamainternmed.2022.3680.
22. Bongiovanni T, Anderson TS, Marcum ZA. Perioperative gabapentin use in older adults: revisiting multimodal pain management. JAMA Intern Med. 2022;182(11):1127-1128. doi:10.1001/jamainternmed.2022.3757.
23. Nielsen NJ, Kehlet H, Gromov K, Troelsen A, Husted H, Varnum C, Kjærsgaard-Andersen P, Rasmussen LE, Pleckaitiene L, Foss NB. High-dose steroids in high pain responders undergoing total knee arthroplasty: a randomised double-blind trial. Br J Anaesth. 2022;128(1):150-158. doi: 10.1016/j.bja.2021. 10. 001.
24. Mitchell C, Cheuk SJ, O'Donnell CM, Bampoe S, Walker D. What is the impact of dexamethasone on postoperative pain in adults undergoing general anaesthesia for elective abdominal surgery: a systematic review and meta-analysis. Perioper Med (Lond). 2022;11(1):13. doi: 10.1186/s13741-022-00243-6.
25. Gasbjerg KS, Hägi-Pedersen D, Lunn TH, Laursen CC, Holmqvist M, Vinstrup LØ et al. Effect of dexamethasone as an analgesic adjuvant to multimodal pain treatment after total knee arthroplasty: randomised clinical trial. BMJ. 2022 Jan 4;376:e067325. doi: 10.1136/bmj-2021-067325.
26. Køppen KS, Gasbjerg KS, Andersen JH, Hägi-Pedersen D, Lunn TH, Mathiesen O. Systemic glucocorticoids as an adjunct to treatment of postoperative pain after total hip and knee arthroplasty: A systematic review with meta-analysis and trial sequential analysis. Eur J Anaesthesiol. 2022 Nov 4. doi: 10.1097/EJA.0000000000001768. Epub ahead of print.
27. Liszka H, Zając M, Gądek A. Pre-emptive analgesia with methylprednisolone and gabapentin in total knee arthroplasty in the elderly. Sci Rep. 2022;12(1):2320. doi: 10.1038/s41598-022-05423-4. PMID: 35149701; PMCID: PMC8837623.
28. McDonagh MS, Morasco BJ, Wagner J, Ahmed AY, Fu R, Kansagara Det al. Cannabis-based products for chronic pain : A systematic review. Ann Intern Med. 2022;175(8):1143-1153. doi: 10.7326/M21-4520.
29. Lin AL, Nah G, Tang JJ, Vittinghoff E, Dewland TA, Marcus GM. Cannabis, cocaine, methamphetamine, and opiates increase the risk of incident atrial fibrillation. Eur Heart J. 2022 Oct 18;ehac558. doi: 10.1093/eurheartj/ehac558.
30. Arriaga AF, Bader AM. Severe pain after hip fracture repair in older adults: Challenging a dominant narrative. Ann Intern Med. 2022 Jul;175(7):1039-1040. doi: 10.7326/M22-1391.
31. Neuman MD, Feng R, Carson JL, Gaskins LJ, Dillane D, Sessler DI et al; REGAIN Investigators. Spinal anesthesia or general anesthesia for hip surgery in older adults. N Engl J Med. 2021;385:2025-2035. doi:10.1056/NEJMoa2113514.
32. Neuman MD, Feng R, Ellenberg SS, Sieber F, Sessler DI, Magaziner J, et al; REGAIN (Regional versus General Anesthesia for Promoting Independence after Hip Fracture) Investigators*. Pain, analgesic use, and patient satisfaction with spinal versus general anesthesia for hip fracture surgery: A randomized clinical trial. Ann Intern Med. 2022;175(7):952-960. doi: 10.7326/M22-0320.
33. Li T, Li J, Yuan L, Wu J, Jiang C, Daniels J, et al; RAGA Study Investigators. Effect of regional vs general anesthesia on incidence of postoperative delirium in older patients undergoing hip fracture surgery: The RAGA randomized trial. JAMA. 2022 Jan 4;327(1):50-58. doi: 10.1001/jama.2021.22647.
34. Kendall MC, Cohen AD, Principe-Marrero S, Sidhom P, Apruzzese P, De Oliveira G. Spinal versus general anesthesia for patients undergoing outpatient total knee arthroplasty: a national propensity matched analysis of early postoperative outcomes. BMC Anesthesiol. 2021 Sep 15;21(1):226. doi: 10.1186/s12871-021-01442-2.
35. Exsteen OW, Svendsen CN, Rothe C, Lange KHW, Lundstrøm LH. Ultrasound-guided peripheral nerve blocks for preoperative pain management in hip fractures: a systematic review. BMC Anesthesiol. 2022 Jun 21;22(1):192. doi: 10.1186/s12871-022-01720-7.
36. Lavand'homme PM, Kehlet H, Rawal N, Joshi GP; PROSPECT working group of the European Society of Regional Anaesthesia and Pain Therapy (ESRA). Pain management after total knee arthroplasty: PROCEDURE SPECIFIC Postoperative Pain Management recommendations. Eur J Anaesthesiol. 2022;39(9):743-757. doi: 10.1097/EJA.0000000000001691.
37. Waelkens P, Alsabbagh E, Sauter A, Joshi GP, Beloeil H; PROSPECT Working group** of the European Society of Regional Anaesthesia and Pain therapy (ESRA). Pain management after complex spine surgery: A systematic review and procedure-specific postoperative pain management recommendations. Eur J Anaesthesiol. 2021;38(9):985-994. doi: 10.1097/EJA.0000000000001448.
38. Higgins O, Rule S, Cleary J. Analgesics of the Future: The potential of vocacapsaicin injections for knee pain. Pract Pain Manag. 2021;21(2). [Internet]. [cited 2022-11-11]. Available from: <https://www.practicalpainmanagement.com/treatments/pharmacological/non-opioids/analgesics-future-novel-capsaicin-formulation-cntx-4975>.
39. Anger M, Malovska T, Beloeil H, Lirk P, Joshi GP, Van de Velde M, et al; PROSPECT Working Group* and the European Society of Regional Anaesthesia and Pain Therapy. PROSPECT guideline for total hip arthroplasty: a systematic review and procedure-specific postoperative pain management recommendations. Anaesthesia. 2021 Aug;76(8):1082-1097. doi: 10.1111/anae.15498.
40. Rivas E, Cohen B, Pu X, Xiang L, Saasouh W, Mao G, et al. Pain and opioid consumption and mobilization after surgery: Post hoc analysis of two randomized trials. Anesthesiology. 2022;136(1):115-126. doi: 10.1097/ALN.0000000000004037.
41. Pirie K, Doane MA, Riedel B, Myles PS. Analgesia for major laparoscopic abdominal surgery: a randomised feasibility trial using intrathecal morphine. Anaesthesia 2022. Epub 17 January. [Internet]. [cited 2022-11-11]. Available from: <https://doi.org/10.1111/anae.15651>.
42. Hasselager RP, Hallas J, Gögenur I. Epidural analgesia and postoperative complications in colorectal cancer surgery. An observational registry-based study. Acta Anaesthesiol Scand. 2022;66(7):869-879. doi: 10.1111/aas.14101.
43. Acute pain management. ICU Management & Practice. 2022;22(3) [Internet]. [cited 2022-11-11]. Available from: <https://healthmanagement.org/c/icu/issue/volume-22-issue-3-2022>.
44. Shellito AD, Dworsky JQ, Kirkland PJ, Rosenthal RA, Sarkisian KA, Co CY, et al. Perioperative pain management issues unique to older adults undergoing surgery: A narrative review. Ann Surg Open. 2021 Sep;2(3):e072.
45. Wilson SH, Wilson PR, Bridges KH, Bell LH, Clark CA. Nonopioid analgesics for the perioperative geriatric patient: A narrative review. Anesth Analg. 2022 Aug 1;135(2):290-306. doi: 10.1213/ANE.0000000000005944.
46. Dias J, Zaveri S, Divino C. Postoperative opioid prescribing patterns in the geriatric patient population. Am J Surg. 2022 Jul;224(1 Pt B):418-422. doi: 10.1016/j.amjsurg.2021. 12. 029.
47. Raeder J. Pain treatment and prophylaxis on pain. Curr Opin Anaesthesiol. 2022;35(6):684-690. doi: 10.1097/ACO.0000000000001190.
48. Geradon P, Lavand'homme P. Use of regional analgesia to prevent the conversion from acute to chronic pain. Curr Opin Anaesthesiol. 2022 Oct 1;35(5):641-646. doi: 10.1097/ACO.0000000000001175.
49. Lukas A, Buhre W. Individualized multidisciplinary analgesia to prevent persistent postsurgical pain. Curr Opin Anaesthesiol. 2022 Jun 1;35(3):380-384. doi: 10.1097/ACO.0000000000001140.
50. Polanco-García M, Granero R, Gallart L, García-Lopez J, Montes A. Finding the vulnerable postoperative population: A two-step cluster analysis of the PAIN-OUT registry. Eur J Pain. 2022 Sep;26(8):1732-1745. doi: 10.1002/ejp.1997.
51. Latijnhouwers DAJM, Martini CH, Nelissen RGH, Verdegaal SHM, Vliet Vlieland TPM, Gademán MGJ; Longitudinal Leiden Orthopaedics Outcomes of Osteoarthritis Study (LOAS) Group. Pain after total hip and knee arthroplasty does not affect chronic pain during the first postoperative year: observational cohort study of 389 patients. Rheumatol Int. 2022 Apr;42(4):689-698. doi: 10.1007/s00296-022-05094-4.
52. Málek J, Kurzová A, Ambruš M, Vedral T, Lysý M, Příkazský V. Chronická postmastektomická bolest. Čas Lék Čes. 2006;145:209-212.
53. Willingham MD, Vila MR, Ben Abdallah A, Avidan MS, Haroutounian S. Factors contributing to lingering pain after surgery: The role of patient expectations. Anesthesiology. 2021;134(6):915-924. doi: 10.1097/ALN.0000000000003754.
54. Sampaio-Cunha TJ, Martins I. Knowing the enemy is halfway towards victory: A scoping review on opioid-induced hyperalgesia. J. Clin. Med. 2022;11:6161. <https://doi.org/10.3390/jcm11206161>
55. Palmer CB, Meyrath M, Canals M, Kostenis E, Chevné A, Szpakowska M. Atypical opioid receptors: unconventional biology and therapeutic opportunities. Pharmacol Ther. 2022;233:108014. doi: 10.1016/j.pharmthera.2021.108014.
56. Szpakowska M, Decker AM, Meyrath M, Palmer CB, Blough BE, Namjoshi OA, et al. The natural analgesic conolidine targets the newly identified opioid scavenger ACKR3/CXCR7. Signal Transduct Target Ther. 2021;6(1):209. doi: 10.1038/s41392-021-00548-w.
57. Conolidine. Wikipedia. [Internet]. [cited 2022-11-11]. Available from: <https://en.wikipedia.org/wiki/Conolidine>.
58. Parisien M, Lima LV, Dagostino C, El-Hachem N, Drury GL, Grant AV, et al. Acute inflammatory response via neutrophil activation protects against the development of chronic pain. Sci Transl Med. 2022 May 11;14(644):eabj9954. doi: 10.1126/scitranslmed.abj9954.
59. Oransky I, Fremes SE, Kurlansky P, Gaudino M. Retractions in medicine: the tip of the iceberg. Eur Heart J. 2021;42(41):4205-4206. doi: 10.1093/eurheartj/ehab398.